

der Molekülmassen aus LC/MS-Messungen könnte es sich bei zwei der drei Metabolite um die Lycopinreduktionsprodukte 5,6-Dihydrolycopin und 5,6,7,8-Tetrahydrolycopin handeln.

Bei einer analog durchgeführten Humanstudie konnten dagegen keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der beiden Formulierungen festgestellt werden. [3] Auch die drei reduktiven Lycopinmetabolite wurden im Humanplasma nicht gefunden, was auf eine andere Metabolisierung von Lycopin beim präruminanten Kalb im Vergleich zum Menschen hindeutet. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen beim Kalb und beim Menschen sind insofern von Bedeutung, als das präruminante Kalb sich bislang als gutes Modell zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Carotinoiden erwiesen hatte.

Literatur:

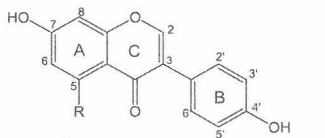
1. Giovanucci E (1999) *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 317–331.
2. Shi J, Le Maguer M (2000) *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 40: 1–42.
3. Hoppe PP, Krämer K, van den Berg H, Steenge G, van Vliet T (2003) *Eur. J. Nutr.*, in press.

Phase-II-Metabolismus der Isoflavone durch UDP-Glucuronyltransferasen

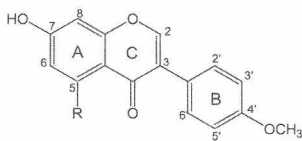
C. E. Rüfer, S. E. Kulling
Bundesforschungsanstalt für Ernährung,
Institut für Ernährungsphysiologie,
Karlsruhe

Isoflavone gehören zur Gruppe der Phytoestrogene und kommen vor allem in Soja, einigen Bohnen-Sorten und in Kleesprossen vor. Die wichtigsten Isoflavone sind Daidzein und Genistein, deren 4'-Methyl-derivate Formononetin und Biochanin A sowie Glycitein (s. Abb.). Isoflavone werden sowohl reaktiv durch die Darmflora als auch oxidativ durch die Leber (Phase-I-Reaktion) verstoffwechselt [1–3]. Darüber hinaus unterliegen sowohl die Ausgangsverbindungen als auch deren Metabolite im Körper Phase-II-Konjugationsreaktionen. Dabei wird der überwiegende Teil der Verbindungen zum Monoglucuronid umgesetzt, es werden aber auch Diglucuronide, Mono- und Disulfate und Sulfoglucuronide gefunden.

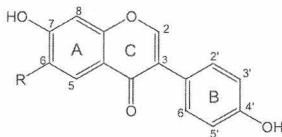
Ziel dieser Arbeit war es, die für die Glucuronidierung der genannten Isoflavone verantwortlichen UDP-Glucuronyltransferasen zu identifizieren. Dazu wurde in vitro die Bildung der Glucuronide mit Hilfe rekombinanter menschlicher UDP-Glucuronyltransferasen (1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A9, 1A10 und 2B7) untersucht, die Konjugate mittels HPLC/DAD/MS identifiziert und der Umsatz quantifiziert.



R = H Daidzein R = OH Genistein



R = H Formononetin R = OH Biochanin A



R = OCH₃ Glycitein
R = OH 6-Hydroxy-daidzein

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass die eingesetzten Isoflavone hauptsächlich von UGT 1A1, 1A9 und 1A10 umgesetzt werden. Als Hauptsubstrate der UGT sind in der Literatur Bilirubin (1A1) und phenolische Verbindungen (1A9, 1A10) beschrieben. 1A1 und 1A9 kommen vor allem in der Leber vor, zeigen aber auch Aktivität im Darm, 1A10 hingegen ist spezifisch für den Gastrointestinaltrakt [4]. Genistein und Biochanin A wurden hauptsächlich von 1A10 (zu 80% bzw. 71%), Daidzein (zu 61%), Formononetin (zu 68%) und Glycitein (zu 95%) dagegen überwiegend von 1A1 metabolisiert. Bei 6-Hydroxy-daidzein, einem Metaboliten von Daidzein und Glycitein, spielte 1A9 mit 47% die wichtigste Rolle. Die UGT-Isoformen 1A3, 1A4, 1A6, 1A7 und 2B7 waren für die Glucuronidierung nicht oder nur von untergeordneter Bedeutung. Die Ergebnisse für Genistein und Daidzein stimmen weitgehend mit denen von Doerge et al. überein [3]. Lediglich für UGT 1A10 zeigen sich unterschiedliche Aktivitäten. Zur Klärung dieser Tatsache wurden unterschiedliche kommerziell erhältliche UGT 1A10 getestet und große Unterschiede in der Aktivität gegenüber Isoflavonen gefunden. Für die anderen von uns untersuchten Isoflavone lagen bis dato keine Literaturdaten vor.

Literatur

1. Heinonen S et al. (1999) *Anal Biochem* 274: 209–211.
2. Kulling SE, Honig DM, Metzler M (2001) *J Agric Food Chem*, 49: 3024–3033.
3. Doerge DR, Chang HC, Chruschwell MI, Holder CL (2000) *Drug Met Disp* 28: 298–307.
4. Strassburg CP, Mann MP, Tukey RH (1998) *J Biol Chem* 273: 8719–8726.